

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

オーダーメイドな肝炎ウイルス感染防止・重症化予防ストラテジーの確立に資する研究

医療従事者における B 型肝炎ワクチン接種直後の
HBs 抗体価のワクチン効果持続への影響

研究分担者 細野 寛代 国立がん研究センターがん対策研究所検診研究部 室長

研究要旨

前研究班の成果として、成人における HB ワクチン追加接種の効果を検討するために、名古屋市立大学病院、佐賀大学医学部附属病院、大阪医療センター勤務者の肝炎ウイルス検査データと HB ワクチン接種情報データを収集して、研究基盤となるデータベースを構築した。

本データベースを用いて、医療従事者における B 型肝炎ワクチン接種直後の HBs 抗体価が長期的な HBs 抗体陽性率に与える影響を検討した。「HB ワクチン接種直後」とは、ワクチン接種完了日より 30-179 日と定義し、その期間に HBs 抗体価が測定されている 20 歳以上の病院勤務者 717 名を解析対象とした。HB ワクチン接種直後の HBs 抗体価は、抗体価 1000mIU/mL 以上の 190 名（Quartile 4）と、残りの 527 名の三分位（Quartile 1, 2, 3）の計 4 群に分けて検討した。①グループ別に初回 HB ワクチン接種完了日から、HBs 抗体価 10mIU/mL 未満となった期間を調べ、 Kaplan-Meier 法とログランク検定を用いて解析した。②グループ別に接種後 30-179 日、180-539 日、540-899 日、900-1259 日、1260-1619 日、1620-1979 日の各期間における HBs 抗体価 10mIU/mL 未満・10-99.9mIU/mL・100-999.9mIU/mL・1000mIU/mL の各カテゴリーの割合を検討した。

【結果】HB ワクチン接種直後の HBs 抗体価が最も低いグループ（Quartile 1）は陽性率が速やかに低下した。Quartile 1 を約 5 年間観察した結果、毎年 11.1-27.1%の割合で HBs 抗体が陰性化した。Quartile 3, 4（324.3mIU/mL 以上）は約 5 年間観察しても HBs 抗体陽性率 100%であった。

【結論】Quartile 1 はワクチン接種年齢が高く、医師・看護師・臨床検査技師以外の職種が多く、観察期間も短い。おそらく年齢の高い非常勤スタッフが多く含まれており、十分な HBV 感染予防対策を受けられていない可能性がある。また、HB ワクチン接種後 30-179 日の HBs 抗体価測定を実施することで、それぞれのリスクに応じた肝炎ウイルス検査の検査間隔設定が可能になるかもしれない。

共同研究者

村上周子（名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野）、田中聡司（国立病院機構大阪医療センター消化器内科）、磯田 広史（佐賀大学医学部附属病院肝疾患センター）、八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター）、田中 靖人（熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学講座、名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野）

A. 研究目的

日本環境感染学会のガイドラインでは、B型肝炎（HB）ワクチンを接種し一旦 HBs 抗体価が陽性（10 mIU/mL 以上）と判定された場合の追加接種は必要ないとしている。一方で、HBs 抗体価が低下した場合に、B型肝炎ウイルス（HBV）感染の報告が散見されている。本研究班は、肝炎ウイルス感染のハイリスク集団である医療従事者や病院勤務者の肝炎ウイルス検査データを収集し、医療従事者に対する HB ワクチン追加接種の是非を検討するための基盤となる全国規模のデータベースを構築している。ここでは、名古屋市立大学病院勤務者の肝炎ウイルス検査データを用いて、初回 HB ワクチン接種直後の HBs 抗体価別に、ワクチン効果持続期間を検討する

B. 研究方法

対象者は、2004 年以降に肝炎ウイルス検査を受けた名古屋市立大学病院スタッフのうち、「HB ワクチン接種直後（ワクチン接種完了日より 30-179 日と定義）」の期間に HBs 抗体価が測定されている 717 名である。

HB ワクチン接種直後の HBs 抗体価は、抗体価 1000mIU/mL 以上の 190 名（Quartile 4）と、残りの 527 名の三分位（Quartile 1, 2, 3）の計 4 グループに分けた。1) 解析 1: Quartile 1-4 の 4 群別に初回 HB ワクチン接種完了日から、HBs 抗体価 10mIU/mL 未満となった期間を調べ、カプランマイヤー法とログランク検定を用いて解析した。

2) 解析 2: Quartile 1-4 の 4 群別に、接種後 30-179 日（P1）、180-539 日（P2）、540-899 日（P3）、900-1259 日（P4）、1260-1619 日（P5）、1620-1979 日（P6）の各期間における HBs 抗体価の幾何平均の推移を検討した。

3) 解析 3: Quartile 1-4 の 4 群別に P1-6 の各期間における HBs 抗体価 10mIU/mL 未満（C1）・10-99.9 mIU/mL（C2）・100-999.9 mIU/mL（C3）・1000 mIU/mL（C4）の各カテゴリーの割合を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は連結可能匿名化された既存の肝炎ウイルス検査データを使用するため、研

究対象者に侵襲は無い。よって同意はオプトアウトとし、研究対象者等が研究参加拒否を表明できる機会を保証した。研究対象者等への告知を名古屋市立大学病院ホームページに掲載した。共同研究機関にも本研究計画書を送付し、それぞれが自施設の研究倫理審査委員会の承認を得た

C. 研究結果

結果 1: Quartile 1-4 の 4 群の対象者特性として、各群の抗体価、性別、初回ワクチン接種年齢、職種、観察期間を示した。Quartile 1 は、ワクチン接種年齢が 50 歳以上の方の割合が高く、医師・看護師・検査技師以外の職種の割合が高かった。一方、観察期間は他の群に比べて有意に短かった。他の 3 群に有意な差は無かった。（表 1）

結果 2: カプランマイヤー解析では、HBs 抗体価が最も低い Quartile 1 は速やかに HBs 抗体が陰性化した。Quartile 2 も徐々に抗体価が低下した。一方、Quartile 3, 4 では抗体陰性化例は 0 だった。（図 1）

結果 3: Quartile 1-4 別に、期間 P1-P6 における HBs 抗体価幾何平均の推移を検討した。HBs 抗体価が低い Quartile 1, 2 は接種後約 5 年間すぎても、HBs 抗体価は低いながらも保たれていた。Quartile 3, 4 は徐々に抗体価が低下した。（図 2）

結果 4: Quartile 1-4 別に、期間 P1-P6 における HBs 抗体価カテゴリー C1-4 の割合を経時的に調べた。Quartile 1 の各期間における陰性化割合は 11.1-27.1%であった。Quartile 2 の各期間における陰性化割合は 0.8-5.6%だった。一方、Quartile 3, 4 は約 5 年観察しても HBs 抗体陽性率は 100%であった。基本的には、いずれの群においても年数の経過と共に徐々に HBs 抗体価が低いカテゴリーの割合が高くなっていった。（図 3）

D. 考察

Quartile 1 はワクチン接種年齢が高く、その他の職種が多く、観察期間も短い。おそらく年齢の高い非常勤スタッフが多く含まれており、十分な HBV 感染予防対策を受けられていない可能性がある。

Quartile 1 を約 5 年間観察した結果、毎年約 11-27% の割合で HBs 抗体が陰性化した。その一方で、抗体価が低いながらも、HBs 抗体陽性が長期間にわたって保たれていた症例も少数存在した。

Quartile 3, 4 は約 5 年間観察しても HBs 抗体陽性率は 100% だった。

以上より HBs 抗体価は経時的に低下するが、HBs 抗体価が陽性である期間は HB ワクチン接種後 30-179 日の HBs 抗体価、つまり HB ワクチン接種後の HBs 抗体価最高値と強く関連すると考えられる。

E. 結論

HB ワクチン接種後直後の HBs 抗体別に、HBs 抗体陽性率と HBs 抗体価の推移を長期に検討した。

HB ワクチン接種後 30-179 日の HBs 抗体価測定を実施することで、それぞれのリスクに応じた肝炎ウイルス検査の検査間隔設定が可能になるかもしれない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 細野 覚代: 医療従事者における B 型肝炎ワクチン接種直後の HBs 抗体価のワクチン効果持続への影響. 第 80 回日本公衆衛生学会総会 (東京), 日本公衆衛生雑誌抄録集, P222. 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

表1. 対象者の特性

	計 (n=717)	Quartile 1 (n=177)	Quartile 2 (n=175)	Quartile 3 (n=175)	Quartile 4 (n=190)
初回HBワクチン接種後30-180日に測定されたHBs抗体価 (mIU/mL)					
中央値 (min-max)	347.3 (0.1-1000)	26.9 (0.1-87)	185.2 (87.5-320.2)	555 (324.3-997.4)	1000 (1000, 1000)
性別					
男性	122	28 (15.8)	29 (16.6)	31 (17.7)	34 (17.9)
女性	570	144 (81.4)	138 (78.9)	141 (80.6)	147 (77.4)
不明	25	5 (2.8)	8 (4.6)	3 (1.7)	9 (4.7)
名古屋市立大学における初回ワクチン接種年齢					
20-24	388	95 (53.7)	116 (66.3)	99 (56.6)	78 (41.1)
25-29	140	28 (15.8)	26 (14.9)	34 (19.4)	52 (27.4)
30-49	145	36 (20.3)	22 (12.6)	39 (22.3)	48 (25.3)
50-	44	18 (10.2)	11 (6.3)	3 (1.7)	12 (6.3)
職種					
医師・歯科医師	74	18 (10.2)	12 (6.9)	22 (12.6)	22 (11.6)
看護師	513	117 (66.1)	132 (75.4)	129 (73.7)	135 (71.1)
臨床検査技師	22	8 (4.5)	6 (3.4)	3 (1.7)	5 (2.6)
その他の医療職	108	34 (19.2)	25 (14.3)	21 (12.0)	28 (14.7)
観察期間 (日)					
中央値 (min-max)	456 (30-3582)	218 (31-2611)	604 (30-3582)	623 (30-3328)	614 (30-3448)

図1. 初回HBワクチン接種直後のHBs抗体価別の変化

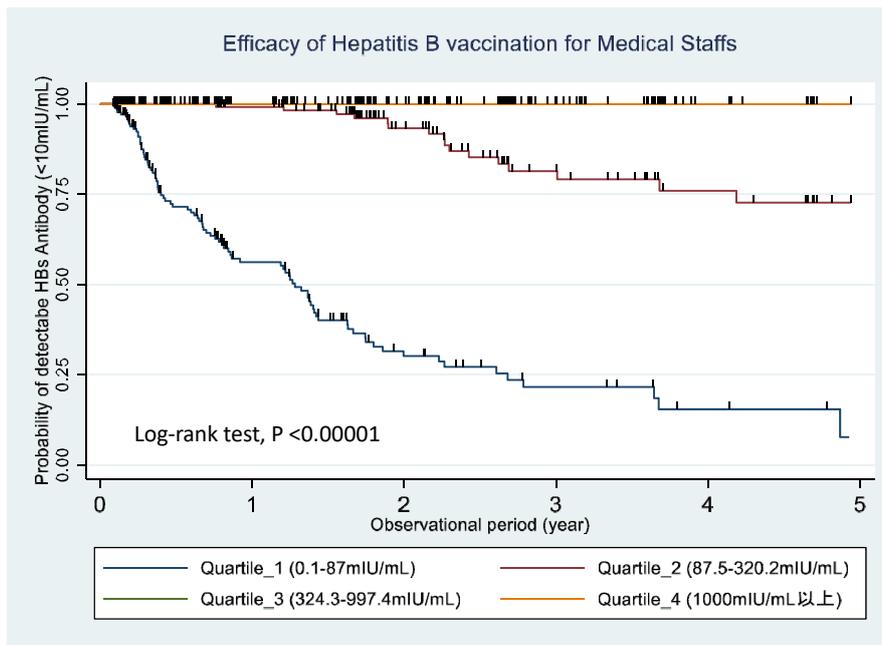


図2. 初回HBワクチン接種直後のHBs抗体価別の幾何平均の推移

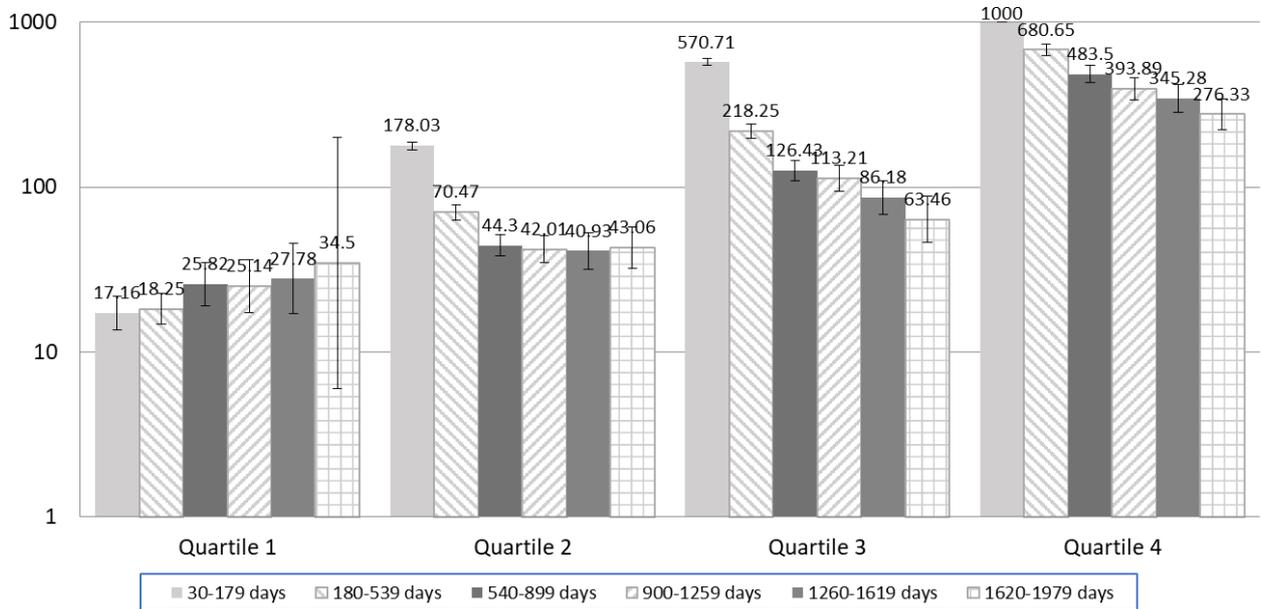
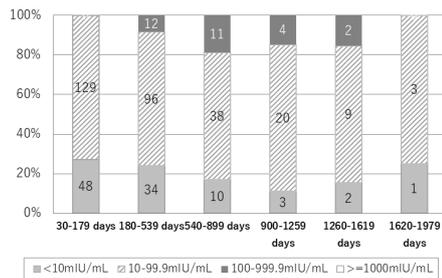
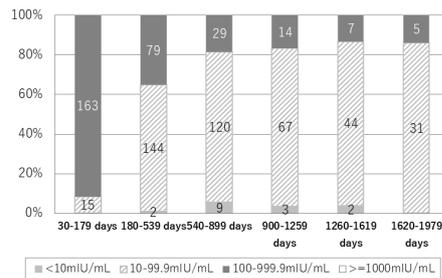


図3. 初回HBワクチン接種直後のHBs抗体価別の抗体価推移

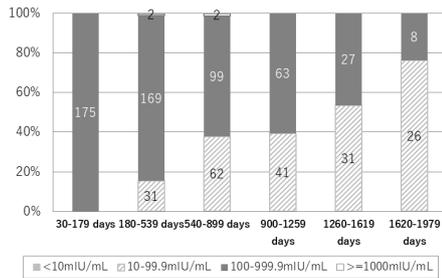
(A) Quartile 1 (0.1-87mIU/mL, n=177)



(B) Quartile 2 (87.5-320.2mIU/mL, n=175)



(C) Quartile 3 (324.3-997.4mIU/mL, n=175)



(D) Quartile 4 (1000mIU/mL, n=190)

